

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 722 192

(21) N° d'enregistrement national :

94 08327

(51) Int Cl⁶ : C 07 D 333/24, 307/81, 307/54, A 61 K 31/34,
31/38C 07 M 9:00

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 06.07.94.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 12.01.96 Bulletin 96/02.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés : DIVISION DEMANDÉE LE 09/08/95
BÉNÉFICIAIRE DE LA DATE DE DÉPÔT DU
09/12/94 DE LA DEMANDE INITIALE N° 94 14830
(ARTICLE L.612-4) DU CODE DE LA PROPRIÉTÉ
INTELLECTUELLE

(71) Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

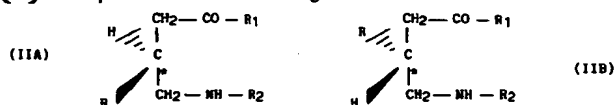
(72) Inventeur(s) : DEBAERT MICHEL, BERTHELOT
PASCAL et VACCHER CLAUDE.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : ADIR ET COMPAGNIE.

(54) NOUVEAUX DÉRIVÉS DE L'ACIDE 4-AMINO BUTYRIQUE, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LES
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

(57) Composés de formules générales



R, R₁, R₂ sont définis dans la description ainsi que les
sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutique-
ment acceptable.
Médicaments.

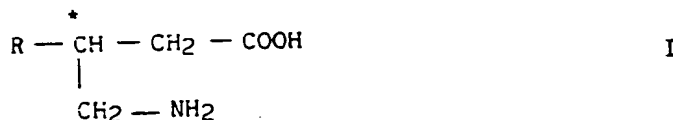
FR 2 722 192 - A1



L'invention concerne de nouveaux dérivés de l'acide 4-amino butyrique, leur procédé de préparation et les préparations pharmaceutiques qui les contiennent.

On connaît dans la littérature de nombreux dérivés arylpropioniques, qui possèdent notamment des propriétés analgésiques et antiinflammatoires. On connaît également le Saclofène ou acide 4-amino 3-(4-chlorophényl) butyrique, composé agoniste des récepteurs GABA_B, utilisé en thérapeutique humaine pour ses propriétés antispastiques. D'autres acides 4-amino 3-aryl butyrique, notamment des dérivés hétéroaryl butyriques ont également été décrits (J. Med. Chem. 1987, 30, 743 - 6), montrant une affinité pour le récepteur GABA_B.

Les produits décrits dans cette publication ont la formule générale I :

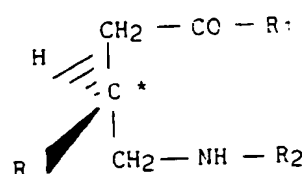


Le carbone porteur du signe * possède quatre substituants différents et pour chaque composé de formule I il existe donc deux isomères ; l'un appelé R, l'autre S en fonction de la stéréochimie du carbone*. La publication J. Med. Chem. 1987, 30, 743 - 6 ne décrit que les composés racémiques, c'est à dire le mélange de chacun des deux isomères.

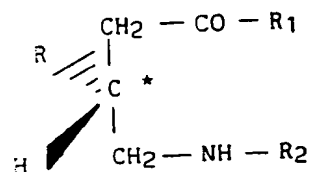
Ces isomères, stéréoisomères optiques, images l'un de l'autre dans un miroir ont les mêmes propriétés physico-chimiques quelque soit l'état physique de la molécule. Il n'en est pas de même de leurs propriétés pharmacologiques.

- 5 La demanderesse a présentement découvert que, de façon surprenante la séparation des produits de la publication J. Med. Chem 1987, 30, 743 - 6, ou d'analogues structuralement proches, en chacun de leurs isomères R et S permettait d'augmenter pour chacun des isomères R et S l'affinité pour le récepteur GABAB d'un facteur compris entre 10 et 100 par rapport au
- 10 mélange racémique de ces deux isomères tel que décrit précédemment.

Plus spécifiquement l'invention concerne donc de nouveaux dérivés de l'acide 4-amino butyrique répondant aux formules générales (IIA) et (IIB)



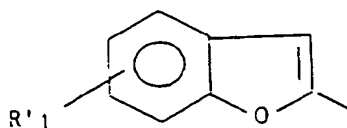
(IIA)



(IIB)

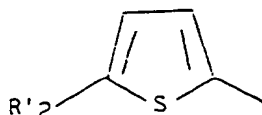
dans lesquelles

- 15 - R représente
 . un groupement

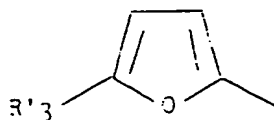


avec R'1 représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy,

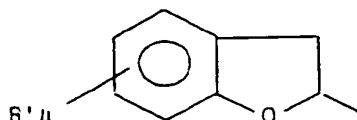
- . ou un groupement



avec R'2 représentant un atome d'hydrogène, ou un groupement méthyle ou un atome de chlore ou de brome,
 . ou un groupement



5 avec R'3 représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,
 . ou un groupement



avec R'4 représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy

10 . R1 représente un groupe hydroxy, amino, alkyl inférieur amino ou alkoxy ou un atome d'halogène,

. R2 représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur ou un radical acyle inférieur,

15 les produits de formule IIA et IIB étant isolés et ne pouvant être en mélange ainsi que le cas échéant, leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable,

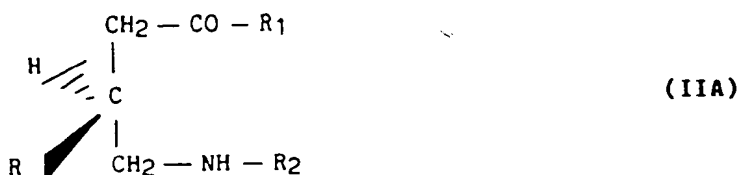
étant entendu que, sauf précision contraire, les termes alkyle inférieur, alkoxy inférieur et acyle inférieur signifiant des groupements contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

20 Parmi les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour salifier les composés de l'invention, on peut citer, à titre

d'exemple non exhaustif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique, oxalique, malique, maléique, succinique, tartrique, méthane sulfonique, camphorique, camphosulfonique, la soude, la potasse, la triéthylamine, la diéthylamine, l'éthanolamine ou la diéthanolamine, l'arginine, la lysine...

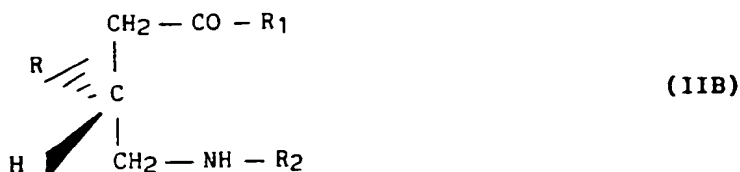
Des cas particuliers de l'invention concernent :

. les dérivés de formule (IIA) :



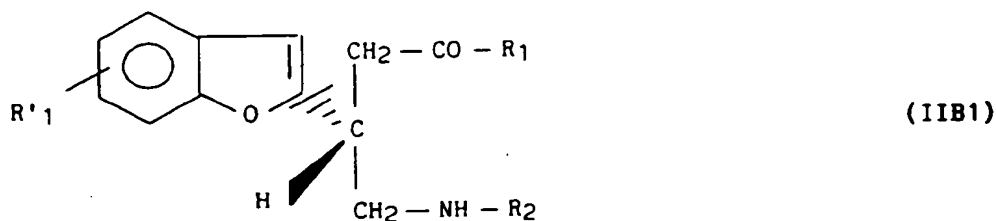
où R, R₁ et R₂ ont la même définition que précédemment ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptables,

. les dérivés de formule (IIB) :



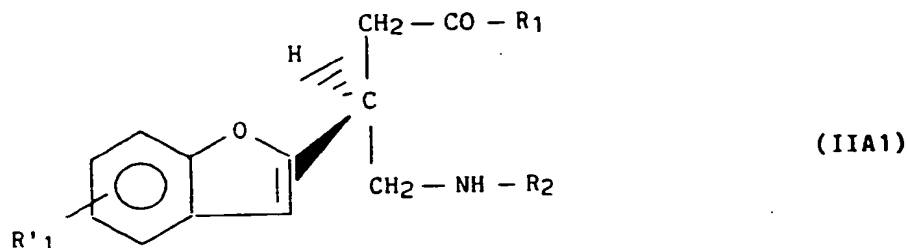
où R, R₁ et R₂ ont la même définition que précédemment ainsi que le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

. les dérivés de formule (IIB1)



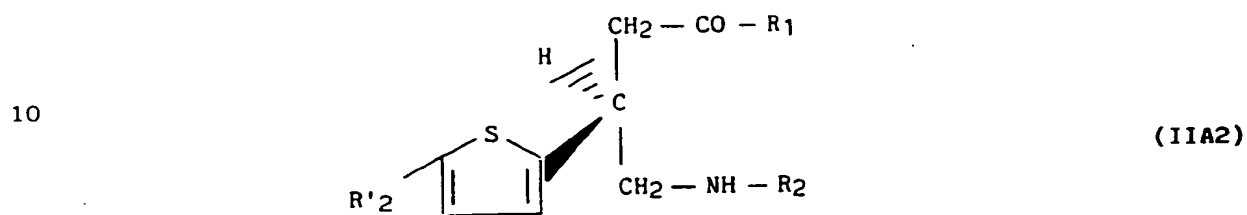
où R_1 , R_2 et R'_1 ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

. les dérivés de formule (IIA1) :



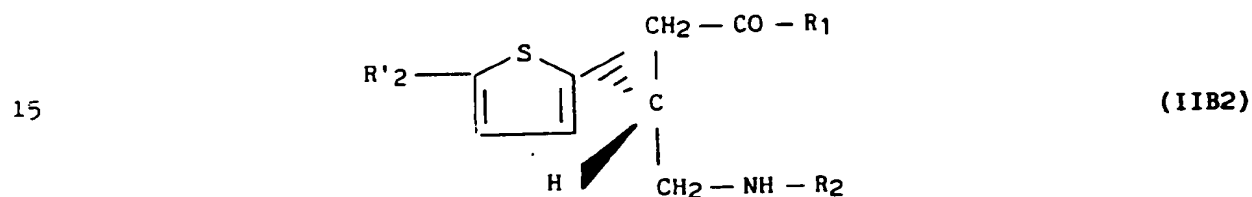
où R_1 , R_2 et R'_1 ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

. les dérivés de formule (IIA2) :



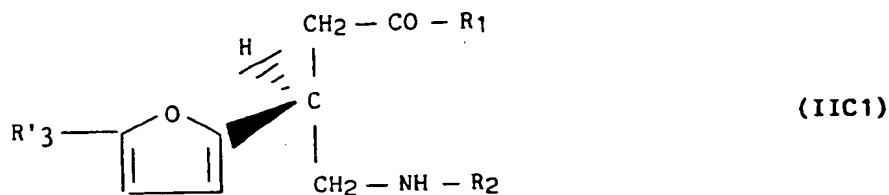
où R_1 , R_2 , R'_2 ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

. les dérivés de formule (IIB2) :



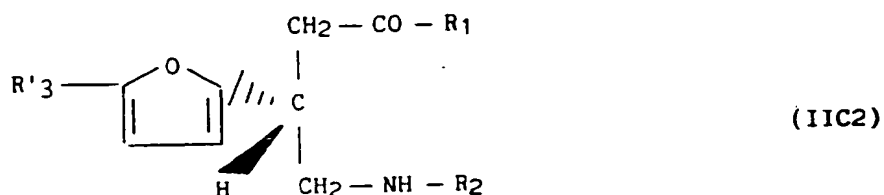
où R_1 , R_2 , R'_2 ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

. les dérivés de formule (IIC1) :



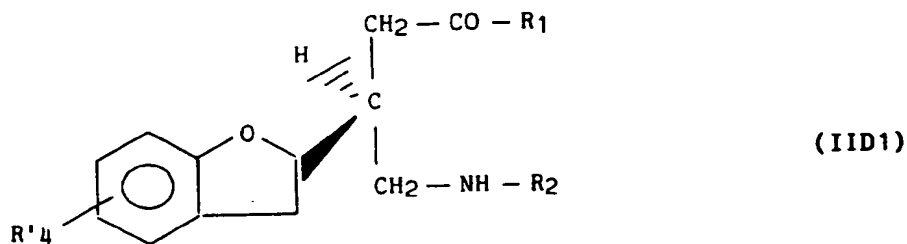
où R_1 , R_2 , R'_3 ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

. les dérivés de formule (IIC2) :



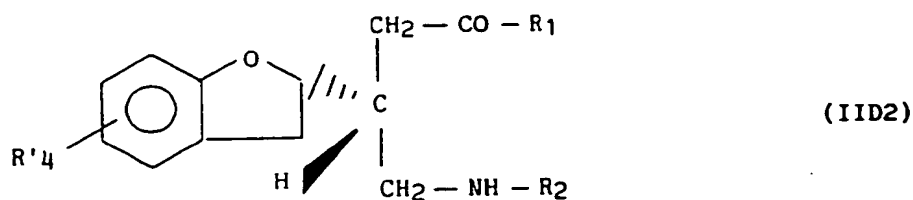
où R_1 , R_2 , R'_3 ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

. les dérivés de formule (IID1) :



où R_1 , R_2 , R'_4 ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

. les dérivés de formule (IID2) :



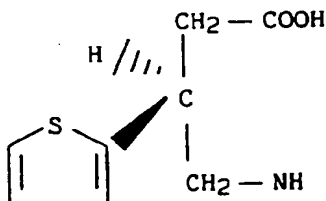
où R_1 , R_2 , R'_4 ont la même définition que précédemment ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

. le dérivé de formule :



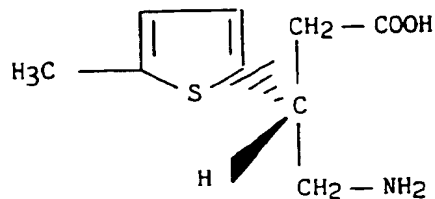
ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

. le dérivé de formule :



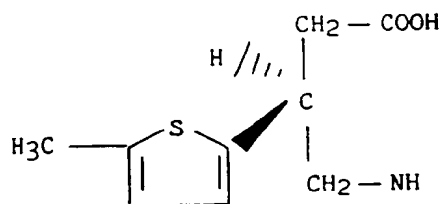
15 ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

. le dérivé de formule



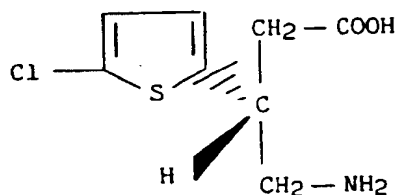
ainsi que sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

5 . le dérivé de formule



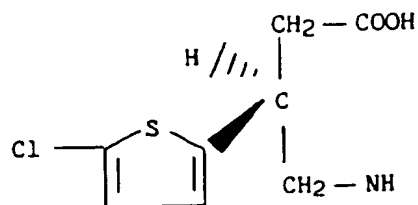
ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

. le dérivé de formule



10 ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

. le dérivé de formule



ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

L'invention s'étend aussi au procédé de préparation des dérivés de formule (IIA) et (IIB), caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première

- ou bien un dérivé de formule (III) :

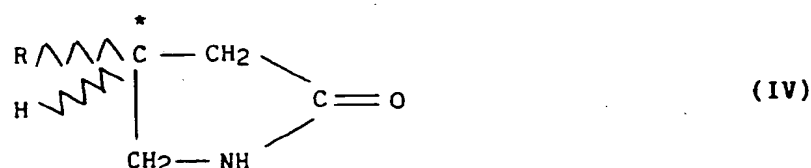


5 dans laquelle R a la même signification que précédemment, dont on protège la fonction aminée pour obtenir un produit de formule (VI) :



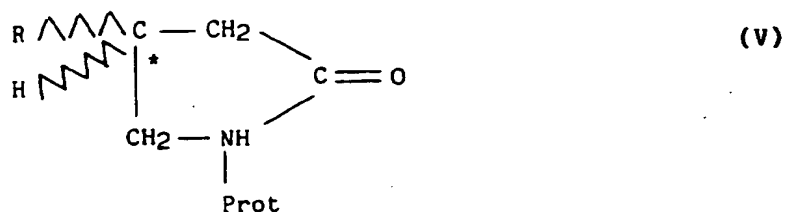
dans laquelle R a la même signification que précédemment et Prot signifie un groupement protecteur,

10 - ou bien un dérivé de formule (IV) :



où R a la même signification que dans la formule I

que l'on traite par un agent de protection du groupement NH pour conduire à un composé de formule générale (V) :

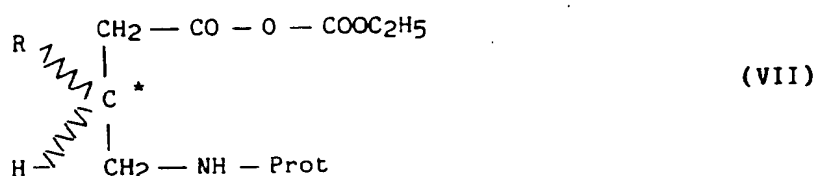


15

où R a la même signification que dans la formule I et Prot signifie un groupement protecteur,

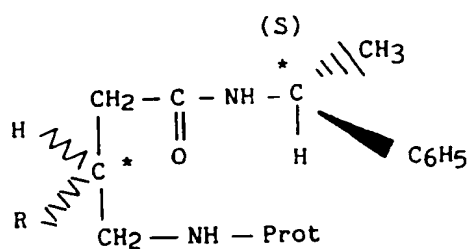
que l'on traite par un agent alcalin pour conduire à un dérivé de formule générale (VI) tel que défini précédemment,

- 5 dérivé de formule (VI) qui, quel que soit le procédé selon lequel il a été obtenu, est traité par le chloroformiate d'éthyle et la triéthylamine pour obtenir un produit de formule (VII) non isolé,

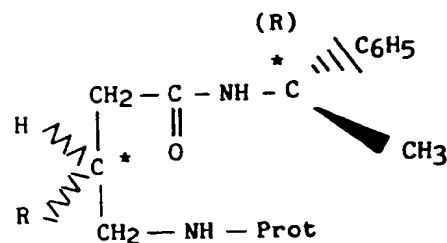


dans laquelle R et Prot ont la même signification que précédemment

- 10 dérivé de formule (VII) que l'on traite alors par la (S) (-) - α -méthylbenzylamine pour obtenir un dérivé de formule (VIII A) ou par la (R)(+)- α méthylbenzylamine pour obtenir un dérivé de formule (VIII B)



(VIII A)

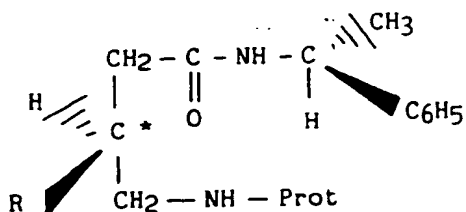


(VIII B)

où R et Prot ont la même définition que précédemment

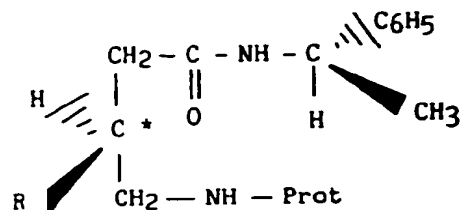
- 15 dont on sépare par HPLC les isomères ou bien (R.S.) et (S.S) ou bien (R, R) et (S, R) selon l'isomère de l' α méthylbenzylamine utilisé pour obtenir les deux isomères (VIII A) (R, S) et (VIII A) (S, S) ou (VIII B) (R, R) et (VIII B) (S, R) c'est à dire :

d'une part



(VIII A)

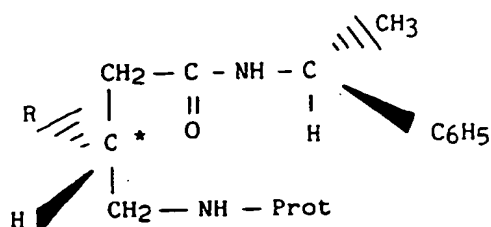
ou



(VIII B)

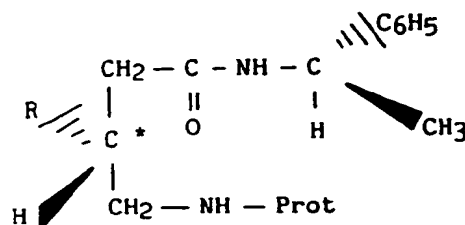
et

d'autre part



(VIII A)

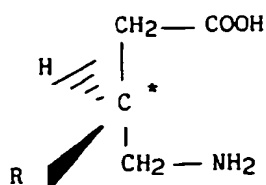
ou



(VIII B)

5 où R et Prot ont la même définition que précédemment,

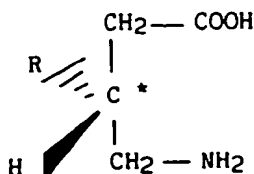
que l'on soumet à hydrolyse acide pour obtenir les dérivés de formule (IIA) :



(II/A).

, d'une part

et (IIB)

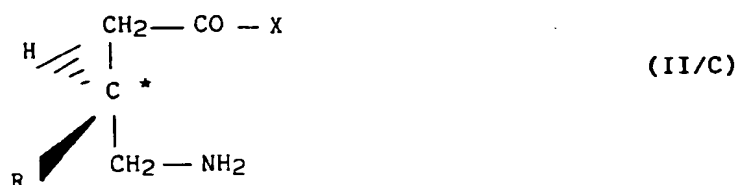


(II/B)

, d'autre part

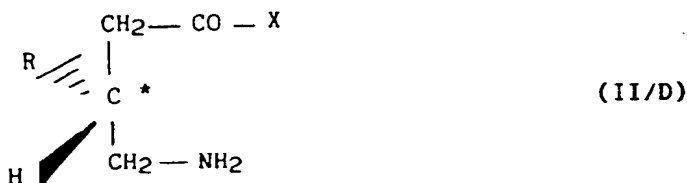
10 lesquels sont ensuite purifiés si on le désire par un ultime passage sur résine échangeuse d'ions et salifiés si on le souhaite par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

lesquels dérivés de formule II/A peuvent être, si on le désire, transformés par un agent d'halogénéation en leur halogénure de formule (II/C) :



- 5 cas particulier des dérivés de formule IIA dans laquelle R₁ représente un atome d'halogène, R₂ un atome d'hydrogène et R a la même signification que dans la formule IIA

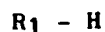
et parallèlement, lesquels dérivés de formule IIB peuvent être, si on le désire, transformé par agent d'halogénéation en leur halogénure de formule (IID) :



cas particulier des dérivés de formule (IIB) dans laquelle R₁ représente un atome d'halogène, R₂ représente un atome d'hydrogène et R a la même signification que dans la formule (IIB),

- 15 dérivé de formule (II/A), (IIB), (IIC) ou (II/D) que l'on peut traiter, si on le désire :

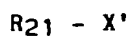
- par un dérivé de formule :



20 dans laquelle R₁ représente un groupement amino, alkyle inférieur amino ou alkoxy inférieur,

pour conduire à des dérivés de formule (IIA) ou (IIB) pour lequel R₁ représente un groupement amino, alkyle inférieur amino ou alkoxy inférieur,

- et si on le désire, par un agent d'alkylation de formule :



dans laquelle R₂₁ signifie un groupement alkyle inférieur et X' représente un atome d'halogène,

pour conduire à un dérivé de formule (IIA) ou (IIB), dans lequel R₂ représente un groupement alkyle inférieur,

ou bien encore, si on le désire, par un chlorure d'acide de formule :



ou un anhydride d'acide de formule :



R₂₂ signifiant un groupement acyle inférieur, pour conduire à un dérivé de formule (IIA) ou (IIB) dans lequel R₂ représente un groupement acyle inférieur,

dérivé de formule (IIA) ou (II/B), (II/C) ou (II/D) ou leur produit de transformation

qui est ensuite, si on le désire, salifié par addition d'une base ou d'un acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (IIA) et (IIB) possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils possèdent une affinité très importante et sélective pour le récepteur GABAB, supérieure à celle des dérivés de l'art antérieur.

Certains d'entre eux possèdent une activité antagoniste des récepteurs GABA_B et à ce titre peuvent être administrés dans le traitement des troubles de la mémoire, de la toux, les troubles mentaux de la sénescence, ainsi que dans le traitement de la maladie d'Azheimer.

- 5 D'autres composés, à l'inverse, présentent une activité agoniste et s'adressent alors à des sujets spastiques ou souffrant d'angine de poitrine.

10 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les dérivés de formule (II), ou un de leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques pharmaceutiquement acceptables.

15 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent à l'administration orale, parentérale, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou pulmonaire et notamment les préparations injectables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les paquets, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques...

20 La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 1 mg et 1 gramme par 24 heures.

25 Les exemples qui suivent illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE 1 :

ACIDE (S) 3-(THIEN-2-YL)4-AMINO BUTANOIQUE

Stade A : Acide (R.S) 3-(thien-2-yl)4-tert butoxycarboxylamino
butanoïque

5 Une solution de di-tert-butyldicarbonate est additionnée lentement à une
solution d'acide (R.S) 3-(thien-2-yl)4-aminobutanoïque dans le mélange
dioxanne/eau (2/1) dont le pH a été préalablement ajusté à 10 par addition
de Na OH 1N. La solution est alors agitée pendant 20 heures à température
10 ambiante. Le solvant est évaporé, on reprend par l'eau, et on lave à
l'éther, on acidifie par l'acide citrique et on extrait à l'acétate
d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on évapore
le solvant sous pression réduite. Le résidu est trituré avec l'éther
diisopropylique et recristallisé dans l'hexane.

Rendement : 87 %

15 Point de fusion : 108 - 110°C

Analyse élémentaire

	C	H	N	S
Calculée	54.73	6.71	4.90	11.21
Trouvée	54.30	6.95	5.35	11.84

20 Spectrométrie

Infra-rouge

v CO acide 1650 cm⁻¹v CO (B-OC) 1720 cm⁻¹Résonance Magnétique Nucléaire ¹HCDCl₃

80MHz

25 δ : 1.50 ppm singulet 9H C(CH₃)₃
δ : 2.75 ppm doublet 2H CH₂(CO) ; JCH₂-CH : 6.8Hz

Stade B : N(α)-(Méthyl Benzyl)-3-(thien-2-yl)4-tert.butoxycarbonylamino
butanamide [Diastéréoisomère A et Diastéréoisomère B]

5 Dissoudre $2,2 \cdot 10^{-3}$ mole du produit obtenu au stade A dans 50 cm³ de
tetrahydrofuranne. Refroidir vers -15°C. Ajouter $2,2 \cdot 10^{-3}$ mole de
triéthylamine et $2,2 \cdot 10^{-3}$ mole de chloroformiate d'éthyle et agiter
pendant 30 minutes. Ajouter alors $2,2 \cdot 10^{-3}$ mole de (S) (-) α méthyl
benzylamine et laisser 20 heures en contact en laissant revenir à
température ambiante. Eliminer le précipité, évaporer à sec. Séparer les
deux diastéréoisomères par C.L.H.P. préparative (Support : silice
10 normale ; Granulométrie 10-40 μ m ; diamètre 40 mm.

Solvant Ether de pétrole (40° - 60°C) / Acetate d'ethyle (50/50)

Détection UV : 260 nM

Rendement : 88,5 %

15 Point de fusion Diastéréoisomère A : 140 - 142°C
B : 146 - 147°C

Analyse élémentaire

Diastéréoisomère A

	C	H	N	S
Calculée	64.92	7.26	7.21	8.25
20 Trouvée	64.92	7.57	7.42	8.25

Diastéréoisomère B

	C	H	N	S
Calculée	64.92	7.26	7.21	8.25
Trouvée	65.15	7.61	7.37	7.97

25 Caractéristiques spectrales

Infra-rouge

Diastéréoisomère A : ν NH : 3300 cm⁻¹ ν CO : 1640 ; 1690 cm⁻¹
Diastéréoisomère B : ν NH : 3340 cm⁻¹ ν CO : 1650 ; 1700 cm⁻¹

Résonance Magnétique Nucléaire ¹H

30 Diastéréoisomère A

1.31 ppm : doublet 3H JCH₃-CH : 7.1Hz CH(CH₃)
3.33 ppm : multiplet 2H CH₂ N

Diastéréoisomère B

1.41 ppm : doublet 3H JCH₃-CH : 7.1Hz CH(CH₃)3.39 ppm : multiplet 2H CH₂ NPouvoir Rotatoire5 A [α]_D^{22°C} = - 53.8° (C = 1.89 g / 100 ml CHCl₃)B [α]_D^{22°C} = - 20.7° (C = 2.05 g / 100 ml CHCl₃)Stade C : Acide 3-(thien-2-yl)-4-amino butanoïque (S)

10 Chauffer à reflux pendant 2 heures le diastéréoisomère A obtenu au stade précédent en présence d'acide chlorhydrique 6N. Refroidir. Laver au chloroforme. Evaporer la phase aqueuse à sec. Répondre par l'eau. Ajouter ensuite l'ammoniaque concentrée puis extraire à l'acétate d'éthyle pour éliminer la benzylamine. Eliminer le solvant sous pression réduite. Solubiliser le produit dans le minimum d'acide trifluoroacétique. Chromatographier sur résine échangeuse d'ions Dowex 50 WH+. Laver à l'eau 15 jusqu'à pH7, puis éluer à l'ammoniaque 2N. Evaporer la phase aqueuse sous pression réduite. Recristalliser.

Rendement : 25 %Point de fusion : 162 - 163,5° CPouvoir Rotatoire [α]_D^{17°C} = + 8.75° (C = 0.16 g / 100 ml, CHCl₃)20 EXEMPLE 2 :

ACIDE 3-(THIEN-2-YL)-4-AMINO BUTANOIQUE (R)

En procédant comme dans l'exemple 1 stade C mais en utilisant le diastéréoisomère B obtenu exemple 1 stade B au lieu du diastéréoisomère A, on obtient le produit du titre.

25 Rendement : 20 %Point de fusion : 171 - 173°CPouvoir Rotatoire [α]_D^{17°C} = - 4.81° (C = 0.166 g / 100 ml, CHCl₃)

EXEMPLE 3 :**ACIDE 3-(5-METHYL THIEN-2-YL)-4-AMINO BUTANOIQUE (S)**

Stade A : Acide 3-(5-méthyl thien-2-yl)-4-tert.butoxy carbonylamino
butanoïque (R.S)

- 5 Ajouter à température ambiante 4 cm³ de solution aqueuse d'hydroxyde de lithium N à une solution de 0,001 mole de 1-tert.butoxycarbonyl 3-(5-méthyl thien-2-yl)pyrrolidin-2-one dans 40 cm³ de tétrahydrofuranne. Agiter 30 minutes et évaporer le solvant sous pression réduite. Reprendre par l'eau. Acidifier par une solution d'acide acétique à 10 %. Extraire
10 par l'acétate d'éthyle. Sécher sur sulfate de magnésium. Filtrer et évaporer à sec. Triturer le résidu huileux dans l'hexane. Essorer. Recristalliser dans un mélange éther diisopropylique - alcool 95°.

Rendement : 70 %

Point de fusion : 129 - 131°C

15 Composition centésimale

	C	H	N	S
Calculée	56.13	7.01	4.67	10.69
Trouvée	55.95	6.82	4.29	10.54

Caractéristiques spectrales

- 20 Infra-rouge
v NH : 3300 cm⁻¹ v CO : 1650 cm⁻¹ acide

Résonance Magnétique Nucléaire CDCl₃ 80MHz
1.40 ppm singulet : 9H OC(CH₃)₃
2.48 ppm doublet : 3H CH₃ JCH₃-H₄ : 1.0 HZ

- 25 Stade B : N-(α)-(méthylbenzyl)-3-(5-méthylthien-2-yl)-4-tert.butoxy
carboxyl amino butanamide [Diastéréoisomère A et
Diastéréoisomère B].

En procédant comme dans l'exemple 1 stade B à partir du produit obtenu au
stade précédent on obtient les diastéréoisomères du titre.

- 30 Rendement : 66 %

Point de fusion : 122 - 124°C diastéréoisomère A
146 - 149°C diastéréoisomère B

Composition centésimale

Diastéréoisomère A

	C	H	N	S
Calculée	65.65	7.51	6.96	7.96
Trouvée	65.21	7.63	7.16	7.93

Diastéréoisomère B

	C	H	N	S
Calculée	65.65	7.51	6.96	7.96
Trouvée	64.77	7.52	6.90	7.63

Caractéristique spectrales

Infra-rouge

Diastéréoisomère A	v NH : 3380 cm ⁻¹	v CO : 1700 - 1650 cm ⁻¹
Diastéréoisomère B	v NH : 3380 cm ⁻¹	v CO : 1700 - 1650 cm ⁻¹

Résonance Magnétique Nucléaire ¹H CDCl₃ 300 MHz

Diastéréoisomère A

δ ppm 1.38 d : 3H	JCH ₃ -CH : 7.1Hz	CH-CH ₃
δ ppm 1.46 s : 9H		OC(CH ₃) ₃

Diastéréoisomère B

δ ppm 1.42 s : 9H		C(CH ₃) ₃
δ ppm 1.48 d : 3H	JCH ₃ -CH : 7.1Hz	CH(CH ₃)

Pouvoir Rotatoire

Diastéréoisomère A [α] _D ^{21.5°C} = - 47.17	(C = 1.94 g / 100 ml ; H ₂ O)
Diastéréoisomère B [α] _D ^{20°C} = - 15.27	(C = 1.90 g / 100 ml ; H ₂ O)

Stade C : Acide 3-(5-méthyl thien-2-yl)-4-aminobutanoïque (S)

En procédant comme dans l'exemple 1 stade C on obtient le produit du titre.

Solvant de recristallisation : Alcool 95°

Rendement : 16 %

Point de fusion : 158 - 163°C

Pouvoir Rotatoire

$[\alpha]_D^{21.5^\circ} = + 3.75^\circ$ (C = 0.96 g / 100 ml ; H₂O)

EXEMPLE 4 :

ACIDE 3-(5-METHYL THIEN-2-YL)-4-AMINO BUTANOIQUE (R)

En procédant comme dans l'exemple 3 stade C mais en utilisant le diastéréosimère B obtenu exemple 3 stade B au lieu du diastéréoisomère A, on obtient le produit du titre.

Rendement : 30 %

Point de fusion : 163°C (Alcool 95°)

Pouvoir rotatoire

$[\alpha]_D^{20^\circ} = - 1.64^\circ$ (C = 0.425 g / 100 ml ; H₂O)

EXEMPLE 5 :

ACIDE 3-(5-CHLORO THIEN-2-YL)4-AMINO BUTANOIQUE (ENANTIOMERE A)

Stade A : Acide 3-(5-chloro thien-2-yl)4-tert.butoxy carbonylamino butanoïque (R, S)

En procédant comme dans l'exemple 1, stade A mais en remplaçant l'acide 3-thienyl-2-)4-amino butanoïque (R.S) par l'acide 3-(5-chloro thien-2-yl)-4-amino butanoïque (R.S) on obtient le produit du titre.

Rendement : 90 %

Point de fusion : 136 - 139°C

Composition centésimale

	C	H	N	S	Cl
Calculée	48.82	5.67	4.37	10.02	11.08
Trouvée	48.60	5.57	4.51	10.17	10.81

Caractéristiques spectrales

Infra-rouge

ν NH : 3400 cm^{-1} ν CO : 1710 cm^{-1}

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H CDCl_3 80MHz

- 5 δ ppm 1.43 ppm singulet : 9H $\text{C}(\text{CH}_3)_3$
 δ ppm 2.63 ppm doublet : J = 6.2Hz CH_2 CO

Stade B : N-(α -méthylbenzyl)-3-(5-chlorothien-2-yl)-4-tert.butoxy
 carbonyl amino butanamide (diastéréoisomère A et
 diastéréoisomère B)

- 10 En procédant comme dans l'exemple 1 stade B mais en utilisant le racémique
 obtenu au stade A on obtient les diastéréoisomères du titre.

Diastéréoisomère A

Solvant de recristallisation : Hexane / Acetate d'éthyle / 80 / 20

Rendement : 40 %

- 15 Point de fusion : 126 - 127°C

Composition centésimale

	C	H	N	S	Cl
Calculée	59.63	6.43	6.62	7.58	8.38
Trouvée	59.90	6.56	6.83	7.43	8.14

- 20 Caractéristiques spectrales

Infra-rouge

ν NH : 3340 cm^{-1} ν CO(NHCOO) : 1700 cm^{-1} ν CO CONHCH : 1650 cm^{-1}

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H CDCl_3 ν 300MHz

- δ ppm 1.40 ppm doublet : J = 6.50 Hz : 3H CH-CH₃
 25 δ ppm 1.45 ppm singulet : 9H $\text{C}(\text{CH}_3)_3$

Diastéréoisomère B

Solvant de recristallisation : Hexane / Acetate d'éthyle 80 / 20

Rendement : 42 %

Point de fusion : 155 - 156°C

Composition centésimale

	C	H	N	S	Cl
Calculée	59.63	6.43	6.62	7.58	8.38
Trouvée	59.80	6.40	6.51	7.47	8.21

5 Caractéristiques spectrales

Infra-rouge

 ν CO ; NHCOO : 1700 cm^{-1} ν CO ; CONHCH : 1650 cm^{-1} Résonance Magnétique Nucléaire ^1H (Solvant CDCl_3) ν : 300 MHz δ ppm 1.40 ppm doublet J = 6.5 Hz : 3H CH-CH₃10 δ ppm 1.45 ppm singulet 9H(C-CH₃)Stade C : Acide 3-(5-chlorothien-2-yl)-4-amino butanoïque(énantiomère A)

En procédant comme dans l'exemple 1 stade C on obtient le produit du titre.

Solvant de recristallisation : Alcool à 95°15 Point de fusion : 184 - 186°CRendement : 16 %Pouvoir rotatoire $[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}}$ = - 2.0° (C = 3 mg / 2 ml ; H₂O)

EXEMPLE 6 :

20 ACIDE 3-(5-CHLOROTHIEN-2-YL)4-AMINOBUTANOIQUE (ENANTIOMERE B)

En procédant comme dans l'exemple 5 stade C mais en utilisant le diastéréoisomère B obtenu exemple 5 stade B au lieu du diastéréoisomère B, on obtient le produit du titre.

Solvant de recristallisation : alcool à 95 °C25 Rendement : 18 %Point de fusion : 179 - 181°CPouvoir rotatoire $[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}}$ = + 1.3° (C = 3.1 mg / 2 ml ; H₂O)

En procédant comme dans les exemple précédents on obtient ainsi :

- . l'acide 3-(benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (S)
- . l'acide 3-(benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (R)
- . l'acide 3-(5-methoxy benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (S)
- 5 . l'acide 3-(5-methoxy benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (R)
- . l'acide 3-(5-bromo thien-2-yl)4-amino butanoïque (S)
- . l'acide 3-(5-bromo thien-2-yl)4-amino butanoïque (R)
- . l'acide 3-(furan-2-yl)4-amino butanoïque (S)
- . l'acide 3-(furan-2-yl)4-amino butanoïque (R)
- 10 . l'acide 3-(5-methyl furan-2-yl)4-amino butanoïque (S)
- . l'acide 3-(5-methyl furan-2-yl)4-amino butanoïque (R)
- . l'acide 3-(2.3-dihydro benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (S)
- . l'acide 3-(2.3-dihydro benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (R)
- . l'acide 3-(5-methoxy 2,3-dihydro benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (S)
- 15 . l'acide 3-(5-methoxy 2,3-dihydro benzofuran-2-yl)4-amino butanoïque (R)

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

EXEMPLE A : ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE

La toxicité aigue a été appréciée après administration orale à des lots de
souris (20 ± 2 grammes) de doses croissantes (0,05 ; 0,1 ; 0,25 ; 0,50 ;
20 0,75 g/kg). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours
de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines
suivant le traitement.

Il apparaît que les composés de l'invention sont atoxiques.

EXEMPLE B : ETUDE DE L'AFFINITE POUR LE RECEPTEURS GABA_B

25 Cette étude a été effectuée selon les techniques classiques d'étude de
binding.

Il apparaît que les composés de l'invention quelle que soit leur configuration ont une affinité 10 à 100 fois supérieure à celle duracémique correspondant.

5 Ainsi l'acide 3-(thien-2-yl)4-amino butanoïque (R.S) non inclus dans l'invention a une IC₅₀ de 0,8 µM en présence de R(-) [3H] baclofène. Dans les mêmes conditions l'acide 3-(thien-2-yl)4-amino butanoïque (R) à une IC₅₀ de 0,01 µM.

L'acide 3-(thien-2-yl 4-amino butanoïque (S) a une IC₅₀ du 0,009 µM soit respectivement des gains d'affinité de l'ordre de 80 et 90.

10 **EXEMPLE C :**

Les produits de l'invention antagonisent l'activité excitatrice induite par des agents convulsivants dans des préparations d'hippocampe.

15 Des hippocampes ont été préparés à partir de cerveaux de rates adultes sacrifiées. Des coupes transversales ont été placés dans un milieu de conservation. Après 1 h 30 d'incubation les préparations isolées ont été placées sous enregistrement, perfusées par une solution saline et oxygénées. Il apparaît des potentiels spontanés liés aux cellules pyramidales CA3.

On induit une excitation par addition de bicuculline (50 µM).

20 On ajoute ensuite les produits de l'invention à diverses concentrations ou le baclofène.

Le baclofène ou les produits de l'invention sont perfusés pendant des périodes de 10 minutes. le taux d'excitation est calculé pendant les quatre minutes précédant la perfusion du baclofène ou des produits de
25 l'invention et durant les quatre dernières minutes de la perfusion des produits à étudier.

L'inhibition est exprimée en pourcentage par rapport au taux initial, ce qui permet de terminer une concentration inhibitrice 50 (IC₅₀).

Les produits de l'invention ont une IC₅₀ comprise entre 1 et 5 μ M.

EXEMPLE D : STIMULATION DE LA SYNTHÈSE D'AMP CYCLIQUE AU NIVEAU CÉRÉBRAL

Les composés à tester sont administrés à la dose de 10 mg/kg par voie intrapéritonéale chez la souris de souche OF1 /IFFA Credo.

24 heures après la dernière injection, les animaux sont sacrifiés par congélation, l'AMPc présent dans ces structures cérébrales est dosé par radio immunologie selon la méthode d'Amersham (protéine spécifique liante).

Certains composés de l'invention apparaissent comme étant capables d'augmenter fortement la synthèse d'AMP cyclique cérébrale.

EXEMPLE E : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMÉS

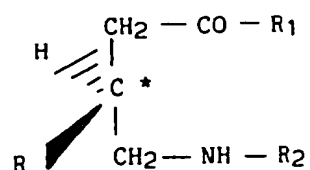
Comprimés dosés à 0,2 mg d'acide 3-(thien-2-yl)4-amino butanoïque (S).

Formule pour 1000 comprimés :

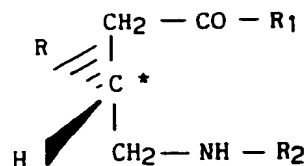
15	Acide 3-(thien-2-yl)4-amino butanoïque (S)	0,2 g
	Amidon de blé	20 g
	Amidon de maïs	20 g
	Lactose	75 g
	Stéarate de magnésium	2 g
20	Silice	1 g
	Hydroxy propylcellulose	2 g.

REVENDEICATIONS

1. Dérivés de formule générale (IIA) ET (IIB)



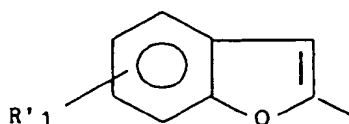
(IIA)



(IIB)

dans lesquelles

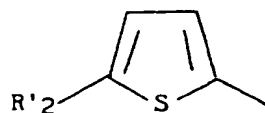
- 5 - R représente
un groupement



avec R'1 représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy,

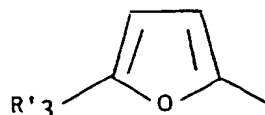
- ou un groupement

10



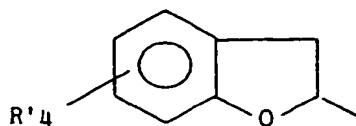
avec R'2 représentant un atome d'hydrogène, ou un groupement méthyle ou un atome de chlore ou de brome,

- ou un groupement



avec R'3 représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

. ou un groupement



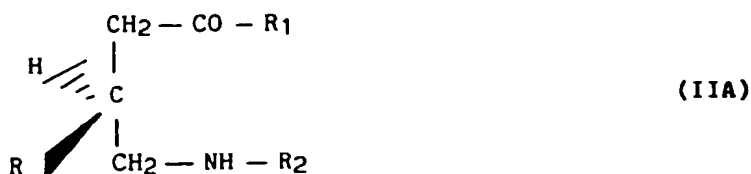
avec R'4 représentant un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy

- 5 . R1 représente un groupe hydroxy, amino, alkyl inférieur amino ou alkoxy ou un atome d'halogène,
- . R2 représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur ou un radical acyle inférieur,

10 les produits de formule IIA et IIB étant isolés et ne pouvant être en mélange ainsi que le cas échéant, leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable,

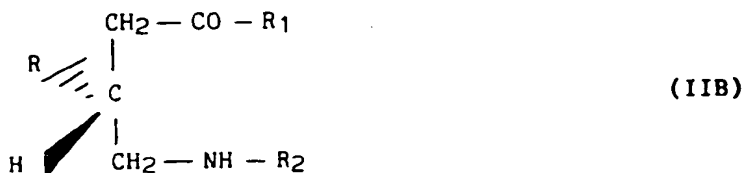
étant entendu que, sauf précision contraire, les termes alkyle inférieur, alkoxy inférieur et acyle inférieur signifiant des groupements contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

- 15 2. Dérivés de formule (IIA) selon la revendication 1 :



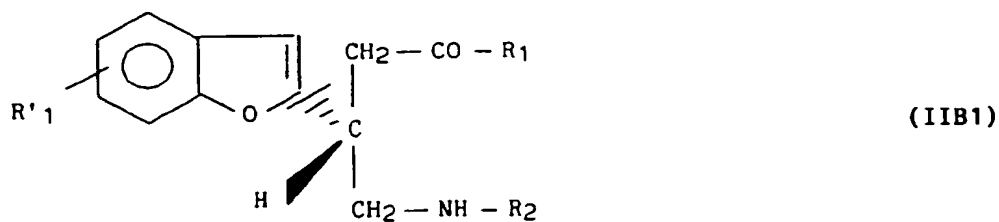
où R, R₁ et R₂ ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que le cas échéant leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptables.

3. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IIB)



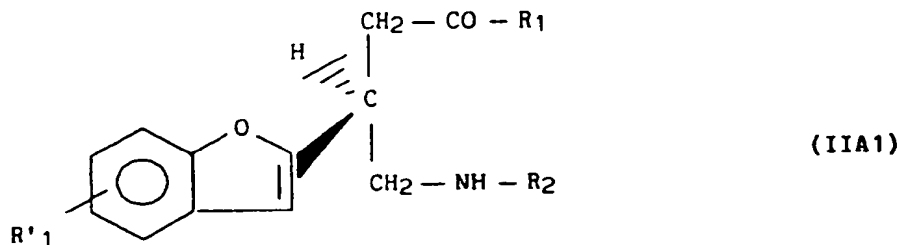
où R, R₁ et R₂ ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IIB1)



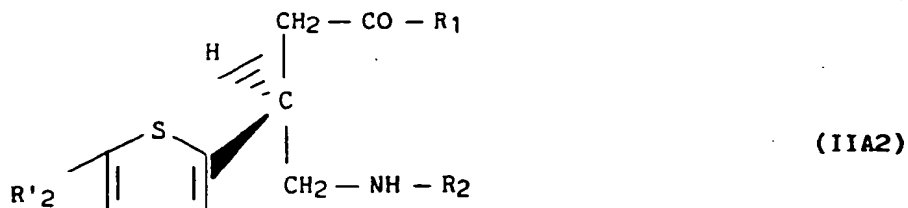
où R₁, R₂ et R'₁ ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IIA1) :



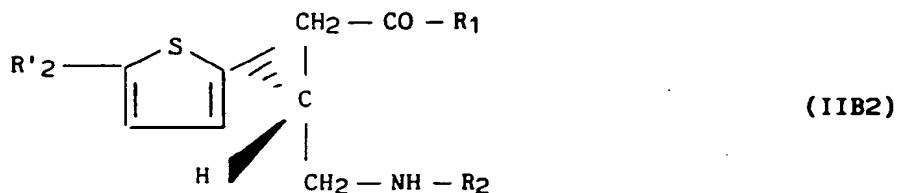
où R_1 , R_2 et R'_1 ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IIA2) :



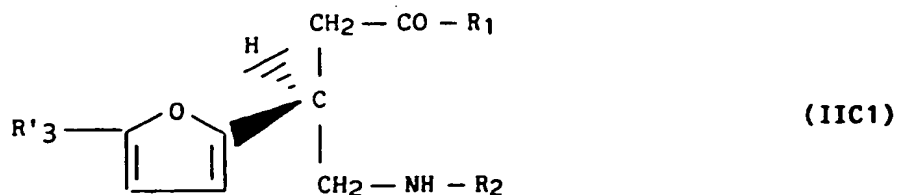
où R_1 , R_2 , R'_2 ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

7. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IIB2) :



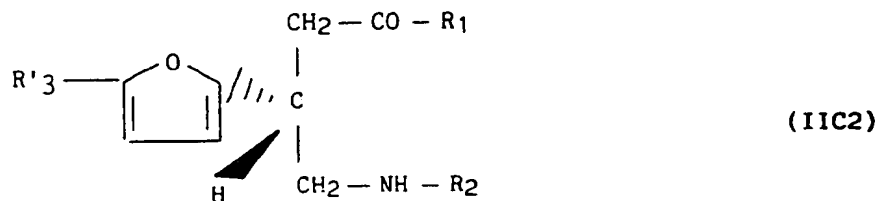
où R_1 , R_2 , R'_2 ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

8. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IIC1) :



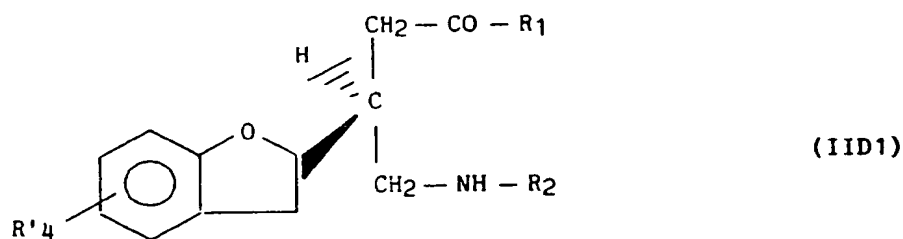
où R_1 , R_2 , R'_3 ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IIC2) :



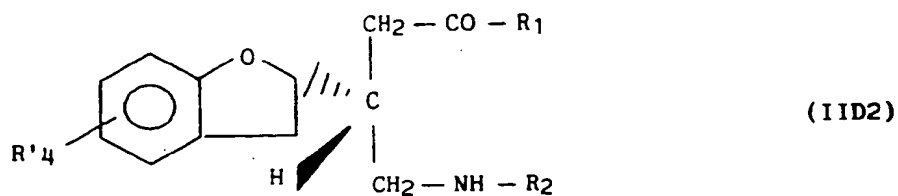
où R_1 , R_2 , R'_3 ont la même définition que ainsi que, dans la revendication 1 le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

10. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IID1) :



où R_1 , R_2 , R'_4 ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Dérivés selon la revendication 1 de formule (IID2) :



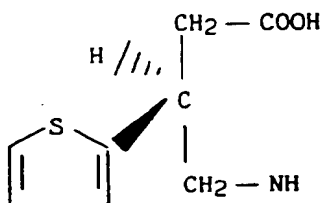
où R₁, R₂, R'₄ ont la même définition que dans la revendication 1 ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

12. Dérivé selon la revendication 1 de formule :



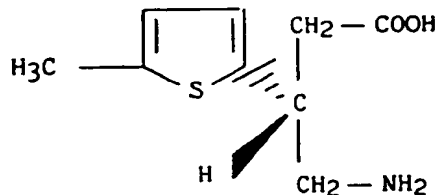
ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

13. Dérivé selon la revendication 1 de formule :



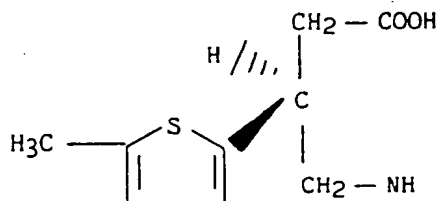
10 ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

14. Dérivé selon la revendication 1 de formule



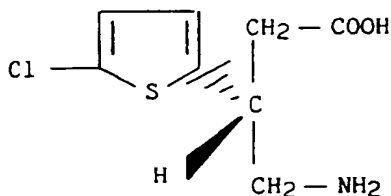
15 ainsi que sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15. Dérivé selon la revendication 1 de formule



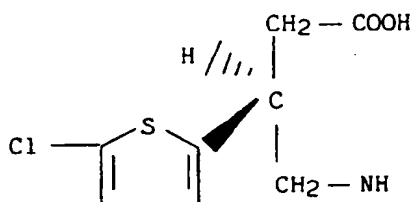
ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

5 16. Dérivé selon la revendication 1 de formule



ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

17. Dérivé selon la revendication 1 de formule



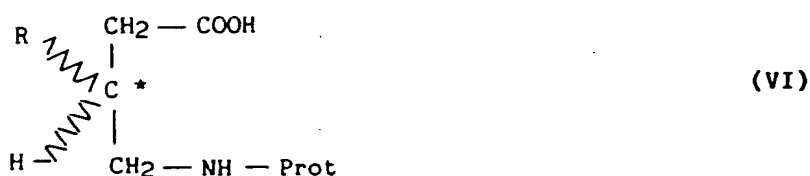
10 ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

18. Procédé de préparation des dérivés de formule (IIA) et (IIB), caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première

- ou bien un dérivé de formule (III) :

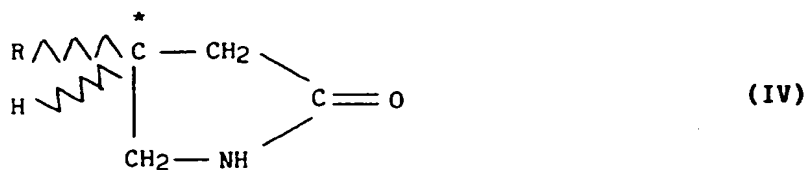


dans laquelle R a la même signification que précédemment, dont on protège la fonction aminée pour obtenir un produit de formule (VI) :



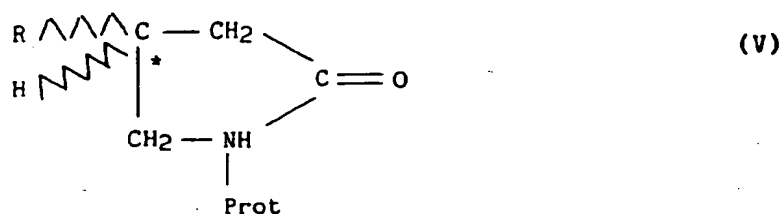
dans laquelle R a la même signification que précédemment et Prot signifie un groupement protecteur,

- ou bien un dérivé de formule (IV) :



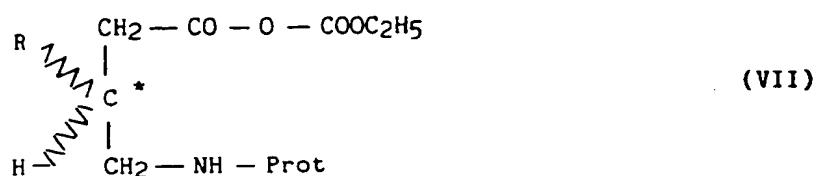
10 où R a la même signification que dans la formule I

que l'on traite par un agent de protection du groupement NH pour conduire à un composé de formule générale (V) :



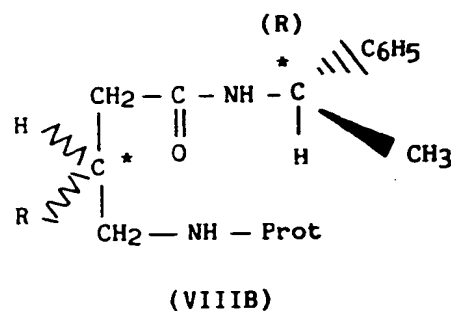
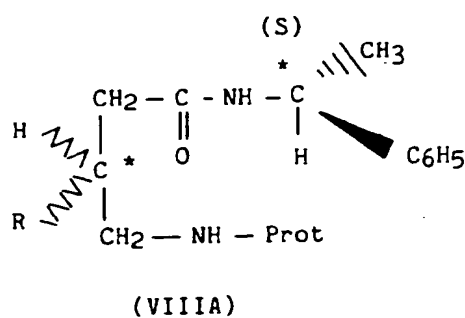
15 où R a la même signification que dans la formule I et Prot signifie un groupement protecteur,

dérivé de formule (VI) qui, quel que soit le procédé selon lequel il a été obtenu, est traité par le chloroformiate d'éthyle et la triéthylamine pour obtenir un produit de formule (VII) non isolé,



dans laquelle R et Prot ont la même signification que précédemment

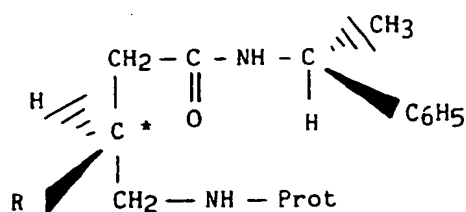
dérivé de formule (VII) que l'on traite alors par la (S) (-) - α -méthylbenzylamine pour obtenir un dérivé de formule (VIIIA) ou par la (R)(+)- α -méthylbenzylamine pour obtenir un dérivé de formule (VIIIB)



où R et $Prot$ ont la même définition que précédemment

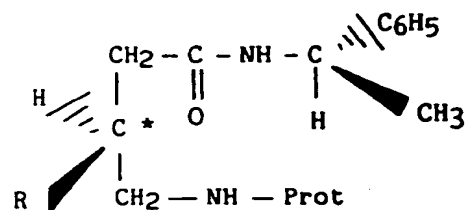
dont on sépare par HPLC les isomères ou bien (R.S.) et (S.S) ou bien (R, R) et (S, R) selon l'isomère de l' α -méthylbenzylamine utilisé pour obtenir les deux isomères (VIIIA) (R, S) et (VIIIA) (S, S) ou (VIIIB) (R, R) et (VIIIB) (S, R) c'est à dire :

d'une part



(VIII A)

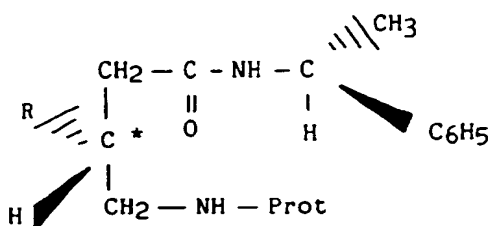
ou



(VIII B)

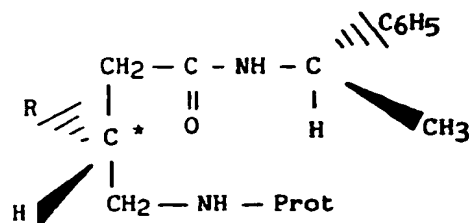
et

d'autre part



(VIII A)

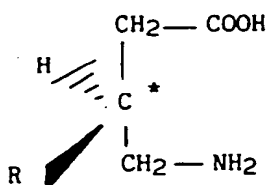
ou



(VIII B)

5 où R et Prot ont la même définition que précédemment,

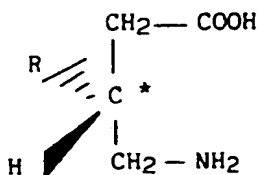
que l'on soumet à hydrolyse acide pour obtenir les dérivés de formule (IIA) :



(II/A)

, d'une part

et (IIB)



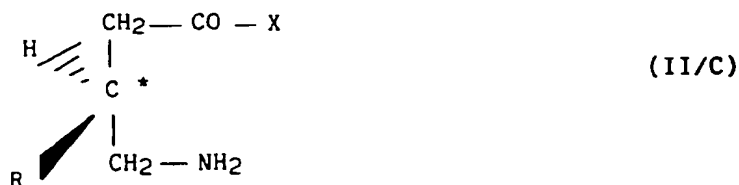
(II/B)

, d'autre part

10

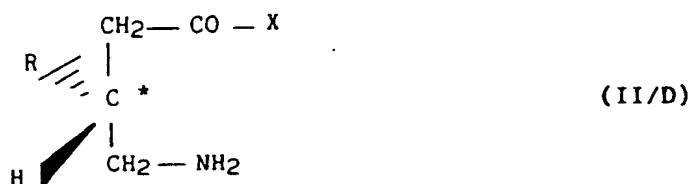
lesquels sont ensuite purifiés si on le désire par un ultime passage sur résine échangeuse d'ions et salifiés si on le souhaite par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

lesquels dérivés de formule II/A peuvent être, si on le désire, transformés par un agent d'halogénéation en leur halogénure de formule (II/C) :



- 5 cas particulier des dérivés de formule IIA dans laquelle R₁ représente un atome d'halogène, R₂ un atome d'hydrogène et R a la même signification que dans la formule IIA

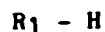
- et parallèlement, lesquels dérivés de formule IIB peuvent être, si on le désire, transformé par agent d'halogénéation en leur halogénure de formule (IID) :
- 10



cas particulier des dérivés de formule (IIB) dans laquelle R₁ représente un atome d'halogène, R₂ représente un atome d'hydrogène et R a la même signification que dans la formule (IIB),

- 15 dérivé de formule (II/A), (IIB), (IIC) ou (II/D) que l'on peut traiter, si on le désire :

- par un dérivé de formule :

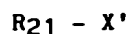


- 20 dans laquelle R₁ représente un groupement amino, alkyle inférieur amino ou alkoxy inférieur,

pour conduire à des dérivés de formule (IIA) ou (IIB) pour lequel R₁ représente un groupement amino, alkyle inférieur amino ou alkoxy inférieur,

- et si on le désire, par un agent d'alkylation de formule :

5



dans laquelle R₂₁ signifie un groupement alkyle inférieur et X' représente un atome d'halogène,

pour conduire à un dérivé de formule (IIA) ou (IIB), dans lequel R₂ représente un groupement alkyle inférieur,

10

ou bien encore, si on le désire, par un chlorure d'acide de formule :



ou un anhydride d'acide de formule :



15

R₂₂ signifiant un groupement acyle inférieur, pour conduire à un dérivé de formule (IIA) ou (IIB) dans lequel R₂ représente un groupement acyle inférieur,

dérivé de formule (IIA) ou (II/B), (II/C) ou (II/D) ou leur produit de transformation

20

qui est ensuite, si on le désire, salifié par addition d'une base ou d'un acide pharmaceutiquement acceptable.

19. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 18 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

20. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 contenant au moins un principe actif selon l'une des revendications 1 à 18 utilisables dans le traitement des troubles spastiques, des troubles de la sénescence et de la toux.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFA 507898
FR 9408327

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	EP-A-0 463 969 (ADIR ET COMPAGNIE) * ligne 23; revendication 1 *	1-17,19
Y	CHIMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 21, 25 Mai 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 176087e, * abrégé *	1-17,19
D	& JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.30, no.4, 1987, WASHINGTON US pages 743 - 746 P. BERTHELOT ET AL.	
Y	CHIMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 9, 2 Septembre 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 92847a, * abrégé *	1-17,19
	& JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.34, no.8, 1991, WASHINGTON US pages 2557 - 2560 P. BERTHELOT ET AL.	
Y	CHIMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 13, 30 Septembre 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 136705j, * abrégé *	1-17,19
	& EUR. J. MED. CHEM., vol.26, no.4, 1991 pages 395 - 402 P. BERTHELOT ET AL.	
Y	CHIMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 19, 11 Novembre 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 207242u, * abrégé *	1-17,19
	& SPECTROCHIM. ACTA, PART A, vol.47A, no.8, 1991 pages 1071 - 1074 C. VACCHER ET AL.	
--- -/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
16 Mars 1995		Frelon, D
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 1503 (01.92) (P04C13)

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFA 507898
FR 9408327

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 120, no. 14, 4 Avril 1994, Columbus, Ohio, US; abstract no. 178527m, * abrégé * & J. CRYSTALLOGR. SPECTROSC. RES., vol.23, no.11, 1993 pages 843 - 848 B. PIRARD ET AL.	1-17,19
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 120, no. 17, 25 Avril 1994, Columbus, Ohio, US; abstract no. 218462v, * abrégé * & J. MOL. STRUCT., vol.301, no.1-3, 1993 pages 199 - 210 C. VACCHER ET AL.	1-17,19
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL-6)
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
16 Mars 1995		Frelon, D
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document interchangeable</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 1500 (12.92) (P04C13)

